

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.10.03

08 APR 2005

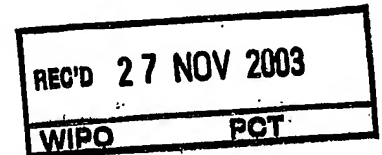
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月 5日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-353403
[ST. 10/C]: [JP2002-353403]

出 願 人
Applicant(s): 独立行政法人産業技術総合研究所
東洋紡績株式会社
甲南化工株式会社

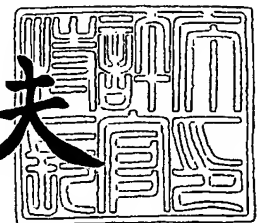


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 82802JP

【提出日】 平成14年12月 5日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07H 15/203

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内

【氏名】 常盤 豊

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田2丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内

【氏名】 北川 優

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内

【氏名】 楽 隆生

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市中川町5-21 甲南化工株式会社内

【氏名】 戸谷 哲造

【特許出願人】

【識別番号】 301021533

【氏名又は名称】 独立行政法人産業技術総合研究所

【代表者】 吉川 弘之

【特許出願人】

【識別番号】 000003160

【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 391045392

【氏名又は名称】 甲南化工株式会社

【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 10,500円

【その他】 国等以外のすべての者の持分の割合 5 0 / 1 0 0

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709328

【包括委任状番号】 0113737

【プルーフの要否】 要

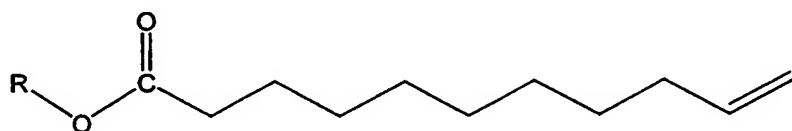
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ウンデシレン酸あるいはその誘導体からなるチロシナーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式

【化 1】



[式中、Rは水素または一個の水酸基を除いた糖残基を示す。]

で表されるウンデシレン酸またはその塩あるいはそのエステル誘導体からなるチロシナーゼ阻害剤。

【請求項 2】 Rが一個の水酸基を除いた糖残基である請求項 1 記載のチロシナーゼ阻害剤。

【請求項 3】 Rが水素であるウンデシレン酸またはその塩からなる請求項 1 記載のチロシナーゼ阻害剤。

【請求項 4】 請求項 1～3 のいずれかに記載のチロシナーゼ阻害剤を含む美白化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はチロシナーゼ阻害剤および該阻害剤を含む美白化粧品に関する。

【0002】

【従来の技術】

ウンデシレン酸は炭素数 11 の不飽和脂肪酸であり、人の皮膚に含まれる成分として皮膚の清浄作用の主役を努めている。工業的にはひまし油の熱分解で得られる。抗真菌作用が知られており、外用薬として、あるいはウンデシレン酸のグリセリンエステルは化粧品原料として使用されている（特許文献 1）。また最近では、トレハロースエステルが化粧品素材として開発されている（特許文献 2 および特許文献 3）。我々はこれまでにトレハロースなどの糖質とウンデシレン酸

などの脂肪酸の酵素触媒によるエステル化反応技術を開発してきた。

【0003】

チロシナーゼの阻害活性をアルブチンやコウジ酸などの天然物は、化粧品などの分野において美白剤としてよく用いられている（例えば、非特許文献1、2、3及び4参照）。しかしながら、ウンデシレン酸またはその塩、或いはそのエステル誘導体のチロシナーゼ阻害作用についてはこれまでにまったく知られていなかった。

【0004】

【特許文献1】

特開2002-114669号公報

【0005】

【特許文献2】

特開2001-278752号公報

【0006】

【特許文献3】

特開平5-137994号公報

【0007】

【非特許文献1】

薬学雑誌、112（4）、pp. 276-282、1992

【0008】

【非特許文献2】

薬学雑誌、115（8）、pp. 626-632、1995

【0009】

【非特許文献3】

バイオインダストリー、11（4）、206、1994

【0010】

【非特許文献4】

Biosci. Biotech. Biochem., 61, 11, pp. 1926-1928, 1997.

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、チロシナーゼ阻害活性が高く、かつ、皮膚吸収性の向上した刺激性が低いウンデシレン酸またはその誘導体からなるチロシナーゼ阻害剤を提供することを目的とする。

【0012】

また、本発明は、チロシナーゼ阻害剤を配合した美白化粧品を提供することを目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明は、上記課題を解決することを主な目的として鋭意研究を重ねた結果、ウンデシレン酸またはその塩、あるいはウンデシレン酸の糖エステルのチロシナーゼ阻害活性を見出し、更に検討を重ねて本発明を開発するに至った。

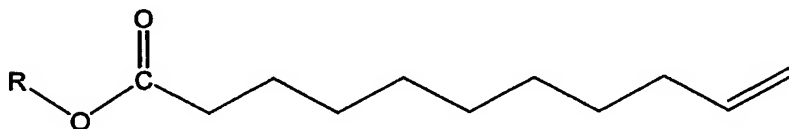
【0014】

本発明は、以下のチロシナーゼ阻害剤及び美白化粧品に関する。

項1. 下記式

【0015】

【化2】



【0016】

[式中、Rは水素または一個の水酸基を除いた糖残基を示す。]

で表されるウンデシレン酸またはその塩あるいはそのエステル誘導体からなるチロシナーゼ阻害剤。

項2. Rが一個の水酸基を除いた糖残基である項1記載のチロシナーゼ阻害剤。

項3. Rが水素であるウンデシレン酸またはその塩からなる項1記載のチロシナーゼ阻害剤。

項 4. 項 1～3 のいずれかに記載のチロシナーゼ阻害剤を含む美白化粧品。

【0017】

【発明の実施の形態】

ウンデシレン酸またはその誘導体

ウンデシレン酸またはその塩は公知物質である。

【0018】

ウンデシレン酸塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、銅、ジエタノールアミン、アンモニウム、ジメチルアミン、トリメチルアミン、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、ステアリルジメチルアミンなどが挙げられる。これらの塩は、ウンデシレン酸とアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、その他の金属水酸化物ないしアミンを水、アルコール（メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールなど）、THF、エーテル、アセトニトリルなどの1種以上の溶媒中で混合することにより調製可能である。

【0019】

R は、一個の水酸基を除いた糖残基を示し、R-OH は、単糖、二糖、三糖または糖アルコールを示す。

【0020】

R-OH で表される糖残基としては、グルコース、ガラクトース、マンノース、フルクトース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、リボース、アラビノース、キシロース、ラムノース、の単糖類、マルトース、ラクトース、イソマルトース、セルビオース、ゲンチオビオソース、スクロース、トレハロース、イソコジビオース、ラミナリビオース、ニゲロース、サンプビオース、ネオヘスペリドース等の二糖類、マルトトリオース、イソマルトトリオース、セロトリオース、ラフィノース及びゲンチオトリオース等の三糖類、グリセロール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトールおよびイノシトールなどの糖アルコールが挙げられる。

【0021】

好ましい糖残基としては、スクロース、トレハロース、などが挙げられる。

【0022】

本発明のウンデシレン酸エステルは、特開 2000-65290 号公報に記載の方法に従い、ウンデシレン酸メチルエステル、ウンデシレン酸エチルエステルなどのエステルを糖残基及びプロテアーゼと反応させて、エステル交換反応により、所望のウンデシレン酸糖エステルに導くことができる。プロテアーゼとしては、アルカリ性プロテアーゼが好ましい。

チロシナーゼ阻害剤

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、上述の一般式（1）に記載のウンデシレン酸またはその塩、或いはそのエステル誘導体のいずれかの化合物、またはそれらの 2 種以上の混合物からなる。

【0023】

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、美白の目的で化粧品に配合することができ、さらに美白化粧品、医薬、食品、魚介類養殖用飼料等に配合したり、食品の処理に使用したりすることができる。

【0024】

すなわち、チロシナーゼ阻害によってメラニンの生成を抑制することから、化粧品に配合して美白作用を有する化粧品として用いることができる。また、メラニンの生成による変色を起こしやすい食品の変色防止等のため、その食品に添加したり表面処理に使用したりすることができる。

【0025】

ウンデシレン酸は皮膚に本来含まれる成分であり、その安全性は確立されている。従って、ウンデシレン酸またはその塩を有する食品を摂取することにより、皮膚の美白効果を期待することができる。

【0026】

美白化粧品

本発明の美白化粧品は、上述の一般式（1）で表されるウンデシレン酸またはその塩あるいはウンデシレン酸糖エステルの 1 種又は 2 種以上を有効成分として

含有する。

【0027】

美白化粧品には、他に一般に用いられる各種成分、例えば、水性成分、粉末成分、保湿剤、界面活性剤、防腐剤、増粘剤、紫外線吸収剤及び香料等を配合して、公知の製剤技術を用いて製造することができる。

【0028】

美白化粧品に配合されるウンデシレン酸またはその塩あるいはウンデシレン酸糖エステルは、チロシナーゼ阻害効果を有する有効量含まれ、通常0.001～10重量%、好ましくは0.005～5重量%、より好ましくは0.01～3重量%、特に好ましくは0.1～1重量%含まれる。

【0029】

美白化粧品は、例えば、軟膏、クリーム、乳液、リニメント剤及びローション剤等の形態で調製され得る。

【0030】

本発明の美白化粧品の適用方法は、例えば、顔、首、腕及び手等のシミ、ソバカス等のでき易い部位もしくは患部、日焼けのし易い部位もしくは日焼けした部位に、1日1回乃至数回、適当量塗布すれば良い。

【0031】

【実施例】

次に本発明を実施例により更に詳細に説明する。

ピロカテコールを基質にしたチロシナーゼ活性の阻害作用の検討

【0032】

【実施例1】

ウンデシレン酸あるいはそのウンデシレン酸糖エステルのチロシナーゼ阻害活性について、プロリンを用いた方法で測定した (Analytical Biochemistry, 179, 375-381, 1989)。すなわちpH7.5の0.1Mリン酸緩衝液に溶解した0.749MのL-プロリン40(1、0.037Mのピロカテコール40(1、実施例1で得られた種々の濃度のトレハロースウンデシレン酸エステル(Tre-Unde)溶液1.41mlを吸光度用キュベット中で攪拌した。ついで、350(g/mlのチロシナーゼ (マッシュルーム由来、SIGMA

）溶液を10(1加え、攪拌下、吸光度の変化を3分間525nmで測定し、図1に示したようにチロシナーゼを阻害することを確認した。

【0033】

【実施例2】

実施例1で示した方法と同様にウンデシレン酸(Unde)のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図3のようにチロシナーゼ活性を阻害することを確認した。

【0034】

【実施例3】

実施例1で示した方法と同様にスクロースウンデシレン酸エステル(Suc-Unde)のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図3のようにチロシナーゼ活性を阻害することを確認した。

【0035】

【比較例1】

実施例1で示した方法と同様にアルブチン(Arbutin)のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図2のようにチロシナーゼ活性を阻害することを確認した。

【0036】

【比較例2】

実施例1で示した方法と同様にトレハロースジウンデシレン酸エステル(Tre-di-Unde)のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図3のようにチロシナーゼ活性を阻害しないことを確認した。

フェノールを基質にしたチロシナーゼ活性の阻害作用の検討

【0037】

【実施例4】

ウンデシレン酸糖エステルのチロシナーゼ阻害活性について、ピロカテコールを用いた方法を改良してフェノールを基質に測定した。pH7.5の0.1Mリン酸緩衝液に溶解した0.749MのL-プロリン40(1、0.037Mのフェノール40(1、種々の濃度のトレハロースウンデシレン酸エステル(Tre-Unde)溶液1.41mlを吸光度用キュベット中で攪拌した。ついで、350(g/mlのチロシナーゼ(マッシュルーム由来、SIGMA)溶液を10(1加え、攪拌下、吸光度の変化を15分間525nmで測定し、図1に示し

たように吸光度の増加を抑えること、すなわちチロシナーゼを阻害することを確認した。

【0038】

【実施例 5】

実施例 4 で示した方法と同様にスークロースウンデシレン酸エステル (Suc-Unde) のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図 4 のようにチロシナーゼ活性を阻害することを確認した。

【0039】

【比較例 3】

実施例 4 で示した方法と同様にアルブチン (Arbutin) のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図 2 のようにチロシナーゼ活性を阻害することを確認した。

【0040】

【比較例 4】

実施例 4 で示した方法と同様にトレハロースオレイン酸エステル (Tre-Ole) のチロシナーゼ阻害活性を調べ、図 4 のようにチロシナーゼ活性を阻害しないことを確認した。

【0041】

【発明の効果】

本発明においては、ウンデシレン酸と二糖のエステル体はチロシナーゼ阻害活性をアルブチンと異なる作用で顕著に高めることを見いだした。すなわち、チロシナーゼ作用は、モノフェノールの 1,2-ジフェノール (カテコール) への水酸化作用とカテコールの o-キノンへの酸化反応を触媒しているが、アルブチンは前者のモノフェノールの水酸化反応を効率的に阻害し、ウンデシレン酸糖エステルは後者のカテコールへの酸化反応を阻害することにより、アルブチンとは異なるメカニズムでチロシナーゼを阻害していることを見いだした。

【0042】

また、本発明の化合物は、疎水性基を導入することで皮膚吸収性が向上している。更に、糖エステル構造に基づくと考えられる幅広い抗菌作用、並びにエステル部の疎水性とアルブチン部の親水性に基づくと考えられる界面活性作用も有す

る。

【0043】

本発明の化合物は、化粧品、美白化粧品、添加剤等として、化粧品や医薬分野において有用に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は実施例1と実施例4で行われたカテコールあるいはフェノールを基質にしたときのウンデシレン酸のトレハロースエステルのチロシナーゼ阻害活性の評価を示す図である。

【図2】

図2は試験例1と試験例3で行われたカテコールあるいはフェノールを基質にしたときのアルブチンのチロシナーゼ阻害活性の評価を示す図である。

【図3】

図3は実施例1、3と試験例2で行われたカテコールを基質にしたときのチロシナーゼ阻害活性の評価を示す図である。

【図4】

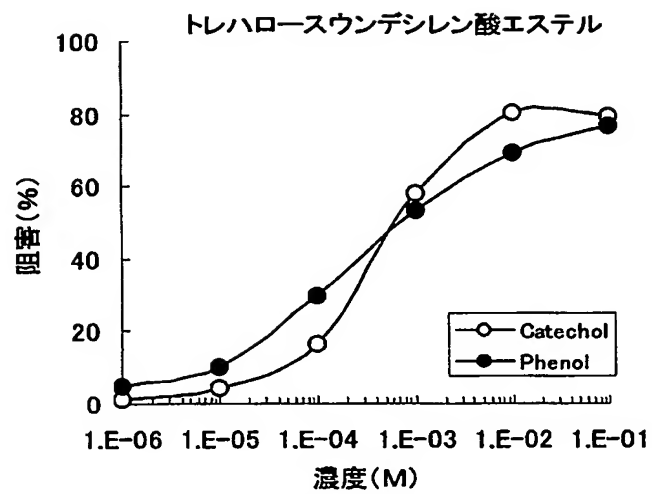
図4は実施例5と試験例5で行われたフェノールを基質にしたときのチロシナーゼ阻害活性の評価を示す図である。

【図5】

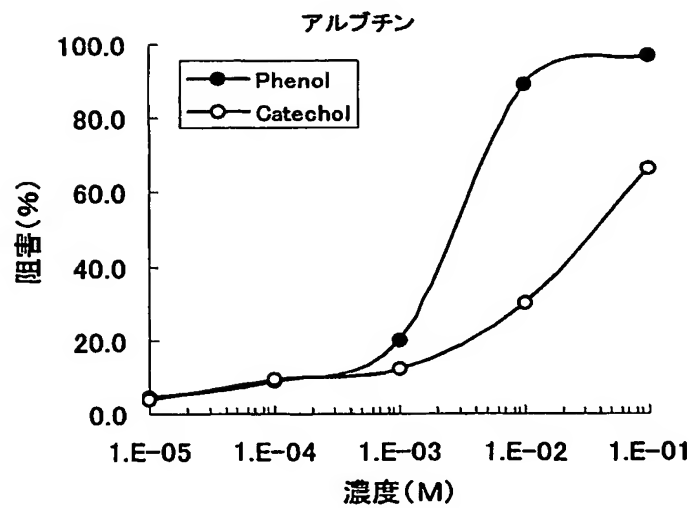
アルブチンは主にモノフェノールの水酸化反応を阻害し、ウンデシレン酸誘導体はジフェノールの酸化反応を阻害する。

【書類名】 図面

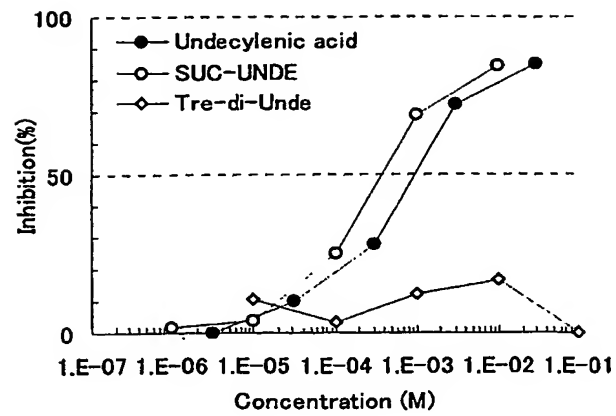
【図 1】



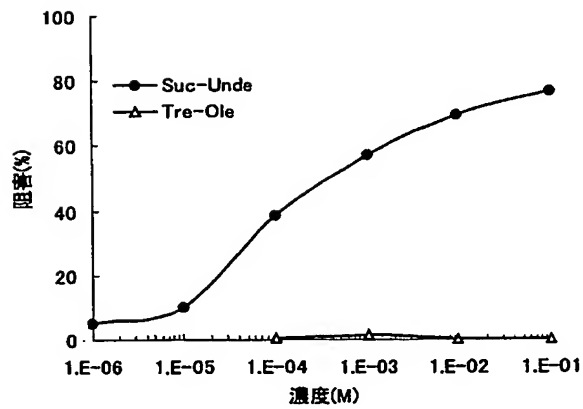
【図 2】



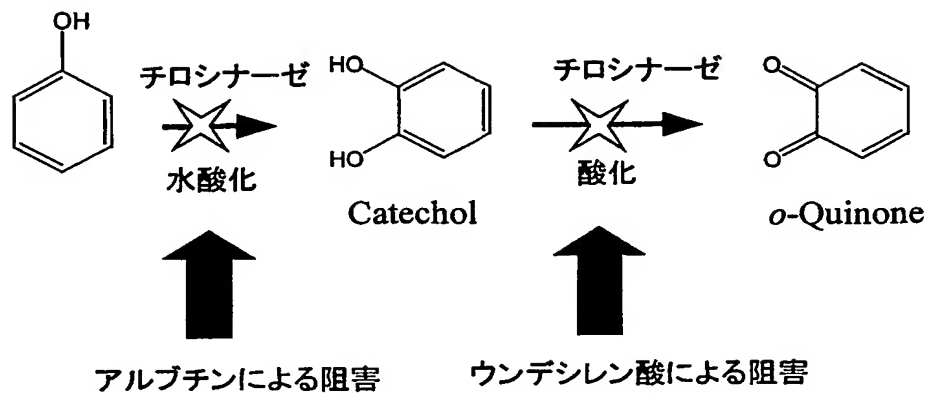
【図 3】



【図 4】



【図 5】



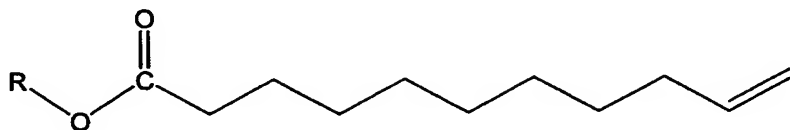
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 チロシナーゼ阻害活性及び美白化粧料を提供する。

【解決手段】 下記式

【化 1】



[式中、Rは水素または一個の水酸基を除いた糖残基を示す。]

で表されるウンデシレン酸またはその塩あるいはそのエステル誘導体からなるチロシナーゼ阻害剤。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 2 - 3 5 3 4 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 0 1 0 2 1 5 3 3]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区霞が関 1 - 3 - 1

氏 名

独立行政法人産業技術総合研究所

特願 2 0 0 2 - 3 5 3 4 0 3

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 1 6 0]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

東洋紡績株式会社

特願 2 0 0 2 - 3 5 3 4 0 3

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[3 9 1 0 4 5 3 9 2]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 6 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府高槻市中川町 5 番 2 1 号

氏 名

甲南化工株式会社